CLINICA DERMATOLOGICA DELLA UNIVERSITÀ DI BERNA
DIRETTA DAL PROF. JADASSOHN

I CORPI INCLUSI

NELLE

CELLULE GIGANTI

PEL

Dott. C. LOMBARDO

Assistente

alla Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena



MILANO
TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOCIETÀ COOPERATIVA)
Corso Vittorio Emanuele 12-16

1905

Clinica Dermatologica della Università di Berna
diretta dal Prof. Jadassohn

I CORPI INCLUSI
NELLE
CELLULE GIGANTI

PEL

Dott. C. LOMBARDO
Assistente
alla Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena



MILANO
TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOCIETÀ COOPERATIVA)
Corso Vittorio Emanuele 12-16

1905

Estratto dal *Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle*
FASCICOLO IV — 1905

I CORPI INCLUSI NELLE CELLULE GIGANTI (1)

pel Dott. **C. Lombardo**

Assistente alla Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Modena.

Le cellule giganti, specie nelle affezioni tubercolari, contengono spesso nel loro protoplasma sostanze estranee di varia natura, microrganismi, elementi cellulari, resti di tessuto, facilmente identificabili, e per i quali, se mai, resta ancora incerta la spiegazione del meccanismo della loro penetrazione; ma accanto a questi, accade di osservare altri elementi, che per la loro forma bizzarra, le svariate reazioni tintoriali e microchimiche, la rassomiglianza con agenti patogeni, diedero luogo a molte discussioni sul modo di interpretarli.

Nei lavori del Rona (1900), Pelagatti (1901-1902), Sprecher (1902), Delbanco (1902), Jores (1903), è riassunta ampiamente la storia dell'argomento; io non starò quindi a ripetere tali notizie; mi limiterò invece a riferire per sommi capi lo stato attuale delle questioni, accennando specialmente ai punti controversi, man mano che se ne presenterà l'occasione nel corso del presente lavoro.

Io credo che parecchie questioni non sono ancora del tutto chiarite, specialmente perchè i varî lavori, fatti su tale argomento, hanno il comune difetto di essere basati su una scarsa quantità di osservazioni, spesso di processi patologici differenti o in differenti organi localizzati.

Disponendo di un abbondante materiale di ricerca (112 casi di varie forme di tubercolosi cutanea), credetti bene su tale base di riprenderne lo studio.

La maggior parte dei pezzi anatomici furono fissati in alcool, alcuni in sublimato acetico, Müller; altri furono trattati con vari liquidi decalcificanti. Inclusione in paraffina. Di qualche caso sezioni in serie. Colorazione sistematica in Ematossilina-Eosina-Orange, Orceina (Unna-Tanzer)-Policromo-Eosina, Perls-Orceina (id. id.); di più varie altre colorazioni in alcuni casi, Weigert — fibre elastiche — Unna per l'Elacina, ecc., ecc. Di ogni singolo pezzo esaminai in media 25 sezioni.

---

(1) Questa memoria venne comunicata alla Società Medico-Chirurgica di Modena nella seduta del 13 gennaio 1905.

*
* *

La forma degli elementi in questione è stata bene schematizzata dal Pelagatti che distingue:

a) Un tipo rotondo od ovale;

b) » » allungato, a bastoncino;

c) » » risultante dalla varia combinazione dei due precedenti;

d) » » formato da un agglomerato informe, di sostanze aventi le stesse reazioni microchimiche e tintoriali degli altri.

A questi si può aggiungere:

e) Un tipo a forma prevalentemente cristalloide.

I tipi *a*), *b*), *c*) sono formati di un numero vario di strati concentrici, spesso attorno ad un nucleo centrale che ne determina le linee generali. La loro grandezza varia di molto, se ne possono trovare e piccoli, come i nuclei delle cellule inconcludenti, od anche meno, e giganteschi grandi 20-30-50 μ. I tipi *d*), *e*) hanno una struttura meno regolare, ma ad ogni modo è evidente la loro connessione coi precedenti. Le figure delle tavole I-II danno un'idea abbastanza esatta delle varie forme che tali corpi possono assumere, e ciò mi dispensa dall'insistere più oltre sulla loro morfologia.

*
* *

La maggior parte di tali corpi furono descritti endocellulari, alcuni autori anzi li trovarono esclusivamente dentro le cellule giganti (Rona, ecc.); altri invece (Delbanco, Pelagatti) descrivono frequenti le forme estracellulari; Delbanco anzi crede che la maggior parte si formino al di fuori delle cellule, e che solo in secondo tempo vengano inglobati. Spencher ed altri, al contrario, stimano che le forme extracellulari siano da considerarsi come dovute alla distruzione delle cellule che primitivamente le includevano.

Dalle mie ricerche risulta che tali forme non sono rare, che attorno ad esse sono qualche volta dimostrabili dei fragmenti di cellule, che alcune sono soltanto in parte circondate da cellule giganti, in avanzata degenerazione; che sono più frequenti in quei tratti delle lesioni dove il processo è di data meno recente; perciò, e per altre ragioni che più avanti esporrò, è da ammettersi come sicura la formazione endocellulare di questi corpi; pure non negando la possibilità di loro formazione estracellulare, che però è da considerarsi come eccezionale.

I corpi inclusi di solito li trovai nelle cellule giganti di media

grandezza, ma mi fu possibile rintracciarne anche in cellule a pochi nuclei ed a un solo nucleo (fig. 19); ordinariamente ciascuna cellula contiene un solo corpo incluso, ma può presentarne due, tre ed anche più; si trovano anche dei corpi che sono attorniati da due, tre cellule (fig. 5-7). Le forme meno complesse si osservano più comunemente nelle cellule non troppo grandi, mentre i corpi a costituzione più complicata, si riscontrano nelle cellule di maggiore grandezza.

La disposizione dei nuclei nelle cellule giganti, a corpi inclusi, è abbastanza varia; ora riproduce la disposizione delle cellule a tipo Langhans, cioè a disposizione periferica, specie nelle cellule più grandi; ora hanno i nuclei più stipati verso il polo della cellula, più lontano dal corpo estraneo; ora infine la loro disposizione non sembra avere alcuna orientazione, specialmente nelle forme più giovani.

Così dicasi dello stato del protoplasma cellulare; ora appare finalmente reticolato, con scarsa affinità per le sostanze coloranti; ora omogeneo, ora a vacuoli più o meno numerosi; i margini delle cellule sono anch'essi più o meno regolari e ricchi di prolungamenti.

Quando i corpi inclusi sono abbondanti in una data lesione, osservai che le forme più semplici sono disposte alla periferia del focolaio tubercolare, mentre si vanno facendo più complesse verso il centro dove il processo è più evoluto. Questa disposizione determina anche la localizzazione dei corpi inclusi rispetto alla superficie cutanea. Ne trovai di molto superficiali fino nelle papille, anzi in un caso di Lupus rilevai una cellula gigante, con corpo incluso, che era spinta attraverso l'epidermide, come ne rilevai nel derma reticolato e nell'ipoderma, e più propriamente lungo il connettivo che circonda i vasi comunicanti della rete profonda colla superfice dermica. Rimarcai la loro presenza in lesioni nelle quali era perfettamente integra l'epidermide, ed in altre in cui la mancanza di soluzione di continuo si poteva affermare anche per tutto il decorso della affezione, per essere essa relativamente recente, o meglio ancora per la sua origine certamente endogena (Scrofuloderma-Eritema indurato di Bazin).

*
**

I corpi inclusi, dalla maggior parte dei patologi, sono interpretati come resti di sostanze organiche, che hanno subito alterazioni regressive più o meno accentuate. Però vi è chi tende a credere che in alcuni casi essi rappresentino degli elementi provenienti dall'esterno (ifomiceti secondo Pelagatti, blastomiceti secondo Gilchrist e Stockes), che se non sono gli agenti specifici delle lesioni nelle quali è dato di

trovarli, possono però agire complicando il processo principale. A tale proposito è di singolare interesse il caso riportato ultimamente da Gilchrist e Stockes: gli AA. riferiscono di una negra affetta da Lupus diffuso della faccia, con ingorgo ghiandolare; nelle ghiandole linfatiche e nei pezzi di lupus asportati in varie epoche, constatarono la presenza di corpi rotondi od ovali, più o meno regolari, e grandi, rinfrangenti, che davano la reazione dei sali di calce (sviluppo di bollicine, trattandoli con acido cloridrico), che si trovano per lo più nelle cellule giganti. Una cavia ed un cane, in due riprese inoculati nel peritoneo con pezzetti escisi, morirono dopo qualche mese presentando dei noduli miliari contenenti gli stessi corpi calcari. Nessun bacillo dimostrabile. Una terza inoculazione fatta nella cavia, qualche tempo dopo, provocò infine un processo certamente tubercolare.

Per bene stabilire la natura dei corpi inclusi, furono fatte da diversi autori accurate ricerche microchimiche, che portarono a poter escludere dalla loro composizione i sali di magnesia, di potassio, l'amido, la sostanza amiloide, la colloide, i saponi, i grassi (Pelagatti). Su queste sostanze non avvi contestazione, ed io non ho creduto dovermene occupare.

Rona stabilì che vi è dimostrabile il *ferro*. Infatti colla reazione di Perls essi prendono il caratteristico colore bleu di Prussia, più o meno intensamente (agiscono parimenti bene gli altri metodi per tale dimostrazione). La reazione è costante in tutti i corpi inclusi. Rona crede che si tratti di una imbibizione per parte dell'essudato siero-emorragico frequente nei processi cronici; Jores crede che il ferro sia legato alla presenza dei sali di calce, basandosi sul fatto rilevato da Gierke (dopo il lavoro di Rona) che nel nostro organismo tale associazione è costante, Görke pensa che ciò accade perchè tali cellule giganti probabilmente si originano dai vasi. Per contro Sprecher crede che l'infiltrazione dei sali di ferro preceda quella dei sali di calce; Pelagatti riscontrò soltanto la reazione del ferro.

Nella maggior parte dei casi constatai la coesistenza delle due sorta di sali, ma rilevai anche delle inclusioni che davano soltanto la reazione del ferro. Questo è d'origine sanguigna ed è abbondante in genere nei tessuti in preda ad infiammazioni croniche come lo dinota la quantità di pigmento, reagente col metodo di Perls, dimostrabile nelle cellule dell'infiltrato. Il ferro ha la proprietà di imbevere elettivamente le sostanze organiche in degenerazione, e perciò lo incontriamo accumulato nei corpi inclusi. Mi fu dato di poterlo dimostrare bene evidentemente nei corpuscoli amilacei della prostata, prima che in essi si avesse traccia alcuna di precipitazione di sali calcarei: d'altra

parte in un caso di calcificazione della cute non era dimostrabile il ferro ([1]); quindi se d'ordinario essi sono coesistenti non lo sono necessariamente, e quando si trovano riuniti, per solito è il sale di calce che si precipita in secondo tempo. La quantità del ferro, se si deve giudicare dalla intensità della reazione colorante, varia da corpo a corpo; di solito sono quelli più piccoli che si colorano più intensamente, ma ciò non è costante.

La presenza dei sali di *calce*, subito rilevata dai primi autori che si occuparono dei corpi inclusi (Schueppel-Colomiati), poi confermata dalla maggior parte dei ricercatori e messa in rapporto con l'alterazione delle fibre elastiche da Rona, fu ammessa soltanto in dati casi da Krückmann e negata, almeno nelle affezioni da loro studiate, da Pelagatti e Bowen. Come più sopra dissi se tale reperto non è costante, però è molto frequente; in tutti i casi nei quali trovai i corpi inclusi la maggior parte di essi davano la reazione dei sali di calce. Si colorano cioè intensamente in bleu con l'Ematossilina, in viola brillante col Van-Gieson, in bruno o nero col nitrato d'argento, in violetto con bleu d'Alizarina in rosa colla Purpurina, in bruno col Pirogallolo, reazione tutte queste caratteristiche ai sali di calce ([2]). Se poi si fa precedere tali colorazioni da un trattamento delle sezioni, o meglio dei pezzi in massa, con una soluzione di acido cloridrico o nitrico, od altre miscele decalcificanti, le reazioni vengono a mancare. Lo svolgimento delle bollicine di acido carbonico osservato al microscopio (Gilchrist, Sprecher, ecc.) trattando le sezioni con acido cloridrico, o la formazione dei cristalli caratteristici del solfato di calce (che si ottengono trattando il carbonato di calce con acido solforico), se è osservabile nei casi in cui i corpi inclusi sono assai voluminosi e contengono una grande quantità di calcio, non è apprezzabile nei casi più comuni, nei quali la quantità di sale è scarsa d'assai, o nei casi in cui la calce non si trova sotto forma di carbonato. Perciò non bisogna dalla mancanza di queste ul-

---

(1) Lo stesso reperto ebbero Widbolz e Lewandowsky in casi di calcificazione della cute. (*Virchow's Archiv*, B. 181).

(2) 1) Colorare: *a*) soluzione alcoolica di purpurina 5'-10'; *b*) soluzione fisiologica 2'-3'; *c*) alcool a 70 fino a perdita di colore, ecc.

Il cloruro di sodio in contatto col sale di calce (fosfato o carbonato) dà luogo, per una doppia decomposizione, alla formazione di una piccola quantità di cloruro di calcio, già sufficiente per la precipitazione della purpurina sotto forma insolubile.

2) Lavare bene per allontanare i sali solubili: trattare con soluzione (1-5 %) di pirogallolo. Si forma un pirogallato che si ossida all'aria prendendo la colorazioue bruna.

3) Nitrato d'argento 5 % 5', lavaggio in solfato di sodio 5 %, ecc.

4) Bleu d'alizarina S. 2 % 4 a 5 ore, ecc. (Grandis e Mainini).

time reazioni negare la presenza della calce, quando tutte le altre caratteristiche reazioni microchimiche lo affermano concordi.

È noto come tali sali, che normalmente si trovano sciolti nei liquidi dell'organismo, precipitino facilmente, tanto su prodotti superficiali e ghiandolari distaccati, quanto su parti completamente necrosate, od infine su parti notevolmente infiacchite nella loro energia vitale. Ora appunto i processi cronici, e specie la tubercolosi, offrono le condizioni più opportune per la realizzazione di un tale fenomeno, che sappiamo essere abbastanza comune nelle fasi terminali del processo tubercolare qualunque sia la sua localizzazione. Che in tali tessuti vi sia una tendenza spiccata alla precipitazione dei sali di calce, e con essi quelli di ferro, ce lo prova il fatto che spesso accade di osservare dei piccoli punti di calcificazione disposti a casaccio nel tessuto, e che abbracciano parti di cellule e di tessuto intercellulare. Essi risultano di minutissimi cristalli che si dispongono ad aloni concentrici.

*
* *

All'infuori di queste sostanze d'infiltrazione, Schueppel descrisse un substrato organico nei corpi inclusi riscontrati in ghiandole linfatiche tubercolari. Egli credette ad una metamorfosi del protoplasma cellulare che, gradatamente alterandosi, determini la precipitazione dei sali di calce a strati alternantisi con mantelli di sostanza organica. Lang paragonò i corpi inclusi delle cellule giganti ai corpuscoli di Hassal. Ssudakewitsh rilevò nei corpi inclusi una sostanza organica, che interpretò come dovuta a resti di fibre elastiche incluse nelle cellule giganti, e per l'attività digestiva delle cellule stesse alterate. Rona e Delbanco confermarono tale reperto. Sprecher studiando i corpi inclusi nelle ghiandole linfatiche si attiene alle idee di Schueppel. Pelagatti non trovò nei corpi inclusi, da lui studiati, sostanza organica riferibile a resti di fibre elastiche; così Gilchrist e Stockes, e Bowen.

Già dalla semplice colorazione nucleare di sezioni contenenti tali corpi, risulta probabile il loro substrato organico. Essi infatti si colorano variamente con tutti i colori basici, ma non occorre dare soverchia importanza a tali risultati, perchè la presenza dei sali di calce modifica variamente tali reazioni coloranti, sia per la propria affinità verso certi colori, sia perchè ostacola più o meno la colorazione e la decolorazione della parte organica. Per rendermi quindi esatto conto della sua natura, ho ritenuto miglior mezzo sottoporre le sezioni alle varie colorazioni, previa decalcificazione. In tal modo, mi fu possibile di mettere spesso in evidenza, nella parte centrale dei corpi inclusi, una sostanza, la

quale ha tutte le proprietà microchimiche e tintoriali della elastina; da essa in qualche caso si partono dei filamenti che formano le stratificazioni più vicine al centro e che ancora conservano in parte le proprietà del nucleo centrale (fig. 23), mentre le stratificazioni periferiche sono formate da buccie di sostanza avente affinità per i colori basici; negli stessi preparati mi fu dato di constatare, fibre elastiche libere che, spingendosi dentro le cellule giganti, vanno a formare la matrice dei corpi inclusi (fig. 21, 22) (anche Rona rimarcò, e raffigurò nella tavola annessa al suo lavoro, tale fatto), e fibre elastiche nell'interno delle cellule, ora perfettamente conservate, ora più o meno alterate [sfibrillate, erose, rigonfie, spezzettate (fig. 18) ridotte in briciole (fig. 24, 25, 26)]. Rilevai inoltre dei corpi, ordinariamente i più grossi, che non mostrano se non stratificazioni di sostanza basofila. del tutto simile a quella che si trova alla periferia dei corpi contenenti un nucleo di elastina; ed altri infine, nei quali tale sostanza non si presenta più in stratificazioni, ma in brandelli e granuli (fig. 26, 27, 28, 29).

In qualche raro caso, la parte centrale mi parve costituita da frammenti di fibre connettive, fibre che spesso si vedono traversare le cellule giganti.

In un caso di Lupus mi è accaduto anche di trovare dei corpi inclusi formatisi attorno a dei resti di pelo (con reazione alla calce ed al ferro).

Mai riscontrai degli ifomiceti; che se qualche inclusione presentava qualche carattere proprio di quelli, come la segmentazione in articoli, la presenza di bottoni laterali, divisioni dicottiche od altro (fig. 8, 9, 18), quasi sempre mi fu possibile di mostrare che si trattava di fibre elastiche. Nei casi (fig. 17, 14) in cui, per essere la sostanza organica quasi sostituita da sali minerali e del tutto alterata, non si poteva stabilirne la natura, per eliminare la possibilità che alla loro formazione concorressero ifomiceti, si poteva fare ricorso ai fatti di passaggio (facili a rintracciare esaminando molte sezioni), che stabilivano la relazione di continuità, fra queste formazioni e le precedenti, nelle quali è ancora dimostrabile l'elastina (fig. 10, 6, 4, 3, 16, 15).

Lo stesso dicasi per le forme che ricordano i blastomiceti. In parecchie ghiandole linfatiche, prelevate da due decessi affetti da Lupus, trovai dei corpi inclusi del tipo descritto da Virchow, Schueppel, Sprecher, cioè da riferirsi ai tipi *d*) *e*) dello schema messo più addietro. In essi una sola volta mi fu possibile rintracciare i resti di fibre elastiche. Praticai spesso la colorazione per la dimostrazione del bacillo tubercolare, per eliminare il dubbio che forme actinomicotiche di tale germe potessero in parte almeno, originare i corpi inclusi. Welker, Metschnikoff,

Babes descrissero negli animali tali forme del bacillo di Koch, ed in esse le clave davano appunto anche la reazione del ferro e della calce (Welker); reazioni che si possono dimostrare anche nelle clave actinomicotiche nell'uomo e nel bue.

In nessun caso, mi occorse tale constatazione nelle forme di tubercolosi cutanea da me esaminate; qualche rara volta trovai il B. T. in cellule giganti vicine a quelle contenenti corpi inclusi.

***

Accanto a coloro che, con Ssudakewitsh, credono ad una azione fagocitaria delle cellule giganti verso le fibre elastiche, stanno alcuni (Delbanco, Hektoen), i quali credono che siano soltanto le fibre elastiche già gravemente degenerate (calcificazione, formazione dei così detti corpi inclusi) che esercitano un'azione di corpo straniero; ed altri (Unna, Rona, ecc.:) i quali stimano piuttosto che le cellule giganti nel loro sviluppo incontrino casualmente dei frammenti di sostanze organiche alterate e l'includano.

I primi attribuiscono alle cellule giganti una funzione attiva, che si continuerebbe anche dopo l'inclusione, con la digestione graduale della sostanza incorporata; mentre tale attività è in parte non ammessa dal Delbanco, il quale crede che le trasformazioni, per cui dalle fibre elastiche si originano i così detti corpi inclusi, non avvengano soltanto nelle cellule giganti, ma anche al di fuori di esse; ed è negata da Unna e Rona. Questi ultimi stimano gran parte del protoplasma delle cellule giganti privo di ogni attività vitale, e spiegano la lenta degenerazione della sostanza inclusa, come effetto della stessa azione nociva che fa degenerare il protoplasma delle cellule giganti stesse. Azione che anzi per il rallentato scambio in queste cellule si eserciterebbe meno intensamente che al di fuori; per cui ne risulterebbe in ultima analisi un ritardo nella fusione delle fibre elastiche incluse, rispetto a quelle rimaste libere, che rapidamente verrebbero distrutte per effetto dei processi chimici che si svolgono nei focolai tubercolari.

Le cellule a corpi inclusi per Unna e Rona non sarebbero differenti dalle altre del processo tubercolare, mentre per Ssudakewitsh, Delbanco, Frankel, ecc., nelle lesioni tubercolari, dove si trovano i corpi inclusi, si avrebbero due sorta di cellule giganti, le une causate dall'azione irritante delle sostanze organiche alterate, le altre dall'azione diretta del bacillo di Koch.

Si è molto discusso se vi sia differenza essenziale tra le cellule giganti da corpo straniero e quelle (tipo Langhans) del processo tu-

bercolare, ma per ora nessun dato sicuro è stato trovato che le differenzii; la disposizione periferica dei nuclei venne dimostrato essere tutt'altro che specifica delle cellule giganti tipo Langhans (Franchetti, ecc.), ma piuttosto determinata dalla posizione centrale di elementi inclusi nel protoplasma o dalla necrobiosi di parte del protoplasma stesso; così per lo stato reticolare, la ricchezza di prolungamenti protosplasmatici, la scarsa reazione verso le sostanze coloranti (per degenerazione) (Ribbert). Accade di trovare gli stessi caratteri in cellule giganti di processi del tutto banali; come accade di osservare in processi tubercolari, cellule giganti che non presentano i caratteri che dovrebbero essere loro propri, anche in elementi nei quali è dimostrabile lo stesso bacillo tubercolare.

Certamente non è improbabile l'ipotesi che le cellule giganti sviluppatesi per lo stimolo del B. T. o delle sue tossine, posseggano un qualche carattere speciale in rapporto con la causa che ne ha provocata la formazione; e ciò anche a voler ammettere che tutte le cellule giganti siano da considerarsi come provenienti da un'azione di corpo straniero (dando a questa espressione la più ampia significazione). Ma per ora coi nostri mezzi d'indagine tale differenziazione non ci è dato di stabilire.

Se si ha cura di esaminare attentamente i margini di un Lupus, là dove la parte malata si continua nella parte sana, è abbastanza facile osservare come le cellule giganti si formino e come le fibre elastiche restino incluse. Intanto si rileva, che non è esatta l'affermazione di parecchi autori, che stabiliscono attorno ai noduli luposi una zona libera da fibre elastiche, come non è provata l'affermazione che le cellule epitelioidi e giganti si originino spesso dalle plasmazellen, e come nei focolai d'infiltrazione di tali cellule dispaia rapidamente il tessuto connettivo ed elastico. Se il Lupus che si esamina è in via di progressione, e si estende su cute che non è stata ancora sede dello stesso processo, si osservano le cellule epitelioidi e giganti formarsi (per proliferazione delle cellule endoteliali o fisse del congiuntivo, o per fusione di parecchie di esse) in focolai nei quali le fibre elastiche e congiuntive conservano ancora in gran parte intatte le loro reazioni tintoriali, e il loro aspetto caratteristico. Delle cellule giganti se ne rilevano, alcune che (fig. 20) presentano come tante insenature periferiche nelle quali stanno molteplici fibre elastiche, altre che hanno nel loro interno fibre elastiche intatte o che cominciano ad alterarsi, altre infine che contengono dei piccoli corpi inclusi in via di formazione. Le cellule giganti cioè, crescendo si infiltrano tra gli elementi preesistenti, li dissociano, abbracciano, ed includono in parte, così pel tessuto elastico e in assai

minor proporzione anche per il collageno, e gli elementi del follicolo. Resta a vedere se tale processo si svolga per azione diretta del virus tubercolare sulle cellule che sarebbero spinte a proliferare; o a causa di una primitiva alterazione degli altri elementi, non rilevabile coi nostri mezzi d'indagine, e che li farebbe agire come corpi stranieri, alla stessa maniera cioè che le sostanze introdotte artificialmente, che gli essudati o le parti necrosate. (È noto infatti che tutte le sostanze dei tessuti, una volta che siano più o meno alterate, possono agire sugli elementi circostanti come corpi stranieri; secondo Ribbert anzi, le parti di tessuto in via di degenerazione hanno tale proprietà più spiccata che quelle completamente morte. Così facilmente è per il tessuto elastico, nè occorre pensare come Hektoen e forse anche Delbanco che le fibre elastiche siano calcificate, o che abbiano già dato luogo alla formazione dei *corpi inclusi*, perchè possano esercitare tale azione). Probabilmente le due cause sono, nel nostro caso, concomitanti; è quindi assai difficile, se non impossibile stabilire, quali cellule giganti si siano sviluppate per lo stimolo diretto del bacillo tubercolare, e quali per l'azione di corpo straniero degli elementi alterati del tessuto; tanto più che abbiamo già visto, come per tale distinzione non si abbiano criteri sicuri neppur fra cellule giganti, delle quali si conosce certamente l'origine. Se fosse possibile, come Unna si augura, trovare un metodo colorante che tale differenza possa far rilevare, certamente verrebbe messo in nuova luce il meccanismo di produzione di certe forme tubercolari.

Una volta incorporate nelle cellule giganti, e forse già prima quando le cellule hanno preso largo contatto colle sostanze organiche, queste cominciano a subire delle alterazioni chimiche e morfologiche, che, con successive fasi, vedremo portare alla formazione di corpi inclusi. Quando le sostanze inglobate sono di piccola mole, o spariscono senz'altro, o danno luogo alla formazione di un corpo incluso della stessa loro forma e volume; si ha cioè una sostituzione graduale dei sali di ferro e calce alla sostanza organica; ciò appare evidente specie facendo la doppia colorazione colla orceina e col metodo di Perls (vedi tav. I).

Quando le fibre elastiche sono di maggiore volume, subiscono una alterazione più complessa. Di solito si vede che l'estremità delle fibre si rigonfiano ed allo stesso tempo perdono la loro reazione colorante caratteristica; dalla superficie poi, si vanno man mano staccando delle buccie di sostanza che tiene per breve tempo l'affinità per l'orceina, ma che poi si fa sempre più basofila, a misura che si va rigonfiando ed allontanando dalla fibra madre. Tale processo, ripetendosi in tempi diversi, finisce col dare una serie di strati concentrici, con nel mezzo

della sostanza fibrillare e granulosa ancora reagente come l'elastina. Fra le diverse buccie e nel seno della sostanza organica stessa si precipitano i sali di ferro e di calce.

Probabilmente le buccie più esterne dei corpi inclusi sono dati dalla membrana, che Schwalbe, Ewald, Von-Pueffen (Guaina di Schwalbe) dicono formare la parte esterna delle fibre elastiche, e che secondo gli stessi autori sarebbe assai più resistente agli agenti chimici della parte centrale fibrillare e granulosa.

Così si formano i corpi inclusi del tipo *a*), *b*), *c*), ma essi non sono destinati a mantenersi in tale stato per molto tempo, perchè la stessa attività cellulare che li ha a tal punto trasformati, continua il suo lavorìo, e perchè il tessuto tutto nel quale essi si trovano, subisce delle trasformazioni regressive. Si vede infatti che i corpi inclusi vanno prendendo sempre maggiori dimensioni, finchè sparisce completamente la sostanza organica da cui si erano originati; di poi essi perdono la loro regolare costituzione, e col prevalere la sostanza infiltrata, danno luogo alla formazione di corpi inclusi del tipo *d*), *e*); questi infine alla loro volta, o vanno a prender parte alla formazione delle masse necrotiche e con esse sono eliminati o riassorbiti; o anche per l'azione delle cellule includenti stesse possono gradualmente essere distrutti. Accade di osservare delle forme di passaggio di queste ultime fasi; cellule giganti con dei minuti fragmenti di sostanze cristalline contenenti briciole di sostanze organiche, cellule giganti con detriti disposti nella loro parte centrale, o con protoplasma variamente vacuolizzato (fig. 27, 28, 29); io penso doversi interpretare queste cellule come ultima fase dell'evoluzione delle cellule a corpi inclusi, perchè accade di osservarle nei processi più vecchi, e nelle parti più centrali dei focolai. Abbiamo visto come altri credono di dovere interpretare come una fase iniziale della formazione dei corpi inclusi, almeno nelle ghiandole linfatiche (Schueppel-Sprecher).

La proprietà delle cellule giganti a far subire alle sostanze incorporate, o semplicemente avvolte, un processo di digestione, non è da mettersi in dubbio, quando si seguano le alterazioni a cui vanno incontro le sostanze organiche incluse (1). Accade di osservare come già

---

(1) Furono descritte degenerazioni delle fibre elastiche al di fuori delle cellule in parecchi processi patologici (polmone, tonache delle arterie) (Kochel, Davidsohn, Jores, Matuserwicz), (cute) (Löwenbach), con incrostazioni o sostituzioni di sali calcari, ed infiltrazione di sale di ferro (Dreysel); ma tali fatti pur confermando la probabilità di una degenerazione nello stesso senso, fuori delle cellule, non possono per niente menomare l'affermazione che nel nostro caso le degenerazioni descritte avvengano nel corpo cellulare.

dissi fibre elastiche che nel tratto sito al di fuori delle cellule, sono ancora morfologicamente e tintorialmente intatte, mentre hanno già subito evidenti alterazioni nella parte avvolta dalle cellule giganti (figure 21, 22); quindi non si può parlare di un'azione indifferente o protettiva esercitata dalle cellule verso i corpi inclusi; che se è vero che accade di osservare cellule giganti contenenti resti ben dimostrabili di fibre elastiche, mentre tutto all'intorno queste sono del tutto assenti, bisogna anche pensare che la maggior parte del tessuto in esame è neoformato, e che mentre non produce del nuovo tessuto elastico, quello preesistente, in parte, ha spostato lateralmente, o ha incorporato nelle cellule.

È da ammettere piuttosto, che l'azione delle cellule giganti possa venire più tardi parzialmente o totalmente paralizzata per l'influenza dei veleni bacillari, che fanno subire una degenerazione a tutto il tessuto neoformato; allora solo esse sarebbero inerti e proteggerebbero la sostanza inclusa; ma di solito a tale epoca il processo di decomposizione nelle sostanze incorporate è già ben avanzato. Quindi io, pure non negando altri modi di fusione e riassorbimento del tessuto elastico preesistente, credo che nel processo tubercolare, specie nel lupus, spetti alle cellule giganti, in dati momenti, una funzione attiva ed importante per la distruzione delle fibre elastiche, che rappresentano l'elemento più resistente e di più difficile fusione, fra quelli che costituiscono il mezzo in cui il processo si svolge.

Accade, esaminando numerosi casi di lupus, di imbattersi in formazioni nodulari ben circoscritte, nelle quali sono ripodotte le varie fasi di queste trasformazioni delle fibre elastiche: in esse le alterazioni del tessuto elastico coincide colla infiltrazione fra gli elementi preesistenti delle cellule giganti, che si vanno formando alla periferia della lesione, e le alterazioni dei fragmenti inclusi si vanno accentuando più le cellule giganti sono site verso il centro, là dove il processo si è iniziato ed ora è vicino alla fase regressiva.

* * *

I primi corpi inclusi furono descritti nelle ghiandole linfatiche tubercolari (Virchow, Billroth, Schueppel, Krüchmann, Spreker,ecc.), poi nella malattia di Sart (Ssudakewitsh), nel lupus (Colomiatti, Lang, Lewinberg, Rona, Pelagatti, ecc.), nella lepra tubercoloide (Rona), nella tubercolosi del naso (Goerke), in un sifiliderma (Manasse), nelle tonsilliti (Gottstein), nei nodi emorroidarii (Hektoen), nella Micosys fungoide (Delbanco), nel calazion.

A me fu dato di trovarli oltrechè nel lupus, nella tubercolosi verrucosa, nello scrofuloderma, nell'eritema indurato di Bazin; di più mi occorse di rilevarli in un caso di tubercolosi intestinale, in un altro di tubercolosi delle tube falloppiane. Io esaminai collo stesso intento 5 casi di lepra, una cinquantina di sifilidermi delle più disparate forme, e molte altre lesioni cutanee, senza trovarne traccia, pur essendomi occorso di rilevare delle cellule giganti anche con inclusioni di fragmenti di fibre elastiche.

Da ciò risulta che se tali corpi non sono propri del processo tubercolare, sono certamente molto più comuni nella tubercolosi, specie nella sua localizzazione alla cute; e ciò è da attribuirsi al fatto che il processo tubercolare è di solito un processo molto cronico, e nella cute si svolge, con carattere eminentemente proliferativo, in un ambiente molto ricco di elementi elastici.

Dai diversi autori che rilevarono i corpi inclusi nel Lupus, la maggior parte ammettono che essi siano rari a trovarsi; ma tale asserto è piuttosto una impressione, che una constatazione di fatto, poichè nessuno ricercò tali corpi, in un numero di casi sufficientemente rilevante.

Io esaminai complessivamente 112 casi di tubercolosi cutanea. Nei 67 Lupus da me osservati, ad un primo esame riscontrai i corpi inclusi nel 50 per cento; ma con una più accurata ricerca, fatta dopo essermi reso ben conto del meccanismo della loro formazione, li riscontrai nel 66 per cento; inoltre nel 50 per cento di 14 casi di Scrofuloderma, nella tubercolosi verrucosa in 8 casi su 21 (35 per cento), in un caso di eritema indurato di Bazin (5 casi) [1]: per contro le mie ricerche sortirono esito negativo nel Lichen scrofulosorum (3 casi), ed in altre forme di tubercolosi cutanea. La quantità dei corpi inclusi, nei diversi pezzi subisce delle forti oscillazioni; qualche volta sono molto abbondanti, quasi tutte le cellule giganti ne contengono traccia;

---

[1] In molti altri casi trovai le fibre elastiche nelle cellule giganti senza che vi fosse contemporaneamente la presenza, nelle stesse lesioni, di corpi inclusi. Esse erano più o meno bene conservate (Lewinberg trovò nei preparati di sei casi di Lupus, 559 cellule giganti, di cui 116 contenevano resti di fibre elastiche). In tre casi di Lupus vulgaris si presentavano foggiate a stella, con raggi più o meno lunghi, affilati, ora dritti ora ricurvi (vedi fig. 30); le cellule giganti con tali formazioni, si trovano più spesso vicino ai follicoli o nello strato papillare del derma. Credo che risultino dall'inclusione, per confluenza di più cellule, dei punti nodali del reticolo elastico, che per essere più spessi presentano una maggiore resistenza alla fusione. Tali forme furono già descritte dal Winkler in un caso di Sarcoide di Boeck. *Archiv für Dermat. und Syph.*, 1905.

altre volte dovetti esaminare fino una cinquantina di sezioni prima di poterne rintracciare uno. Così è per il loro tipo e grado di evoluzione. Trovai i corpi inclusi più o meno in tutte le varietà di Lupus; nè rilevai che nel Lupus diffuso essi siano molto più frequenti, ed eccezionalissimi nel Lupus nodulare, perchè in tale forma, il tessuto elastico, sarebbe secondo Unna, completamente fuso, quando si sviluppano le cellule giganti.

Credo che tutti i corpi inclusi, descritti dai diversi autori si debbano interpretare alla stessa maniera, cioè come dovuti ad alterazioni di sostanze organiche preesistenti nel tessuto in preda al processo infiammatorio, incorporate nelle cellule giganti. Ho già detto come, certi caratteri che potrebbero fare pensare altrimenti, possono essere dati da speciale metamorfosi e disposizione di tali sostanze; qualche inesattezza nella tecnica seguìta ci può spiegare alcune discrepanze nel rilievo dei caratteri propri a tali corpi. Debbo però fare un'eccezione per il già citato caso di Gilchrist e Stockes, per il quale è difficile dare una spiegazione soddisfacente: nella discussione che tenne dietro alla comunicazione di tale interessante caso alla Società Dermatologica di Baltimora, furono avanzate le più disparate ipotesi, ma a tutti gli AA. poterono contrapporre dei dati evidentemente contrari.

*
* *

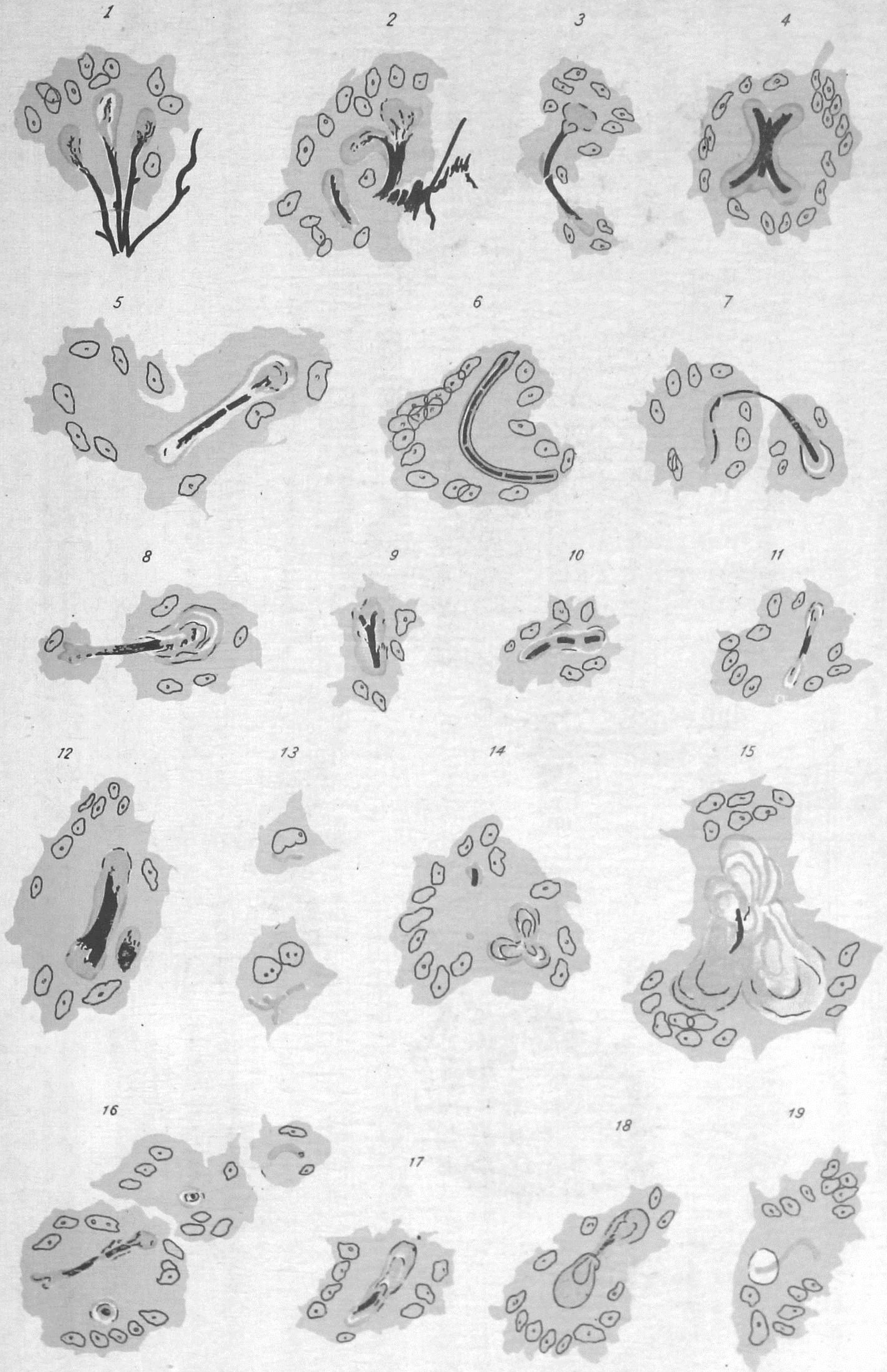
Da quanto sono venuto esponendo credo poter trarre le seguenti conclusioni:

i così detti corpi inclusi delle cellule giganti, nelle forme di tubercolosi cutanea da me studiate, si riscontrano in numero, forma e disposizione molto varia;

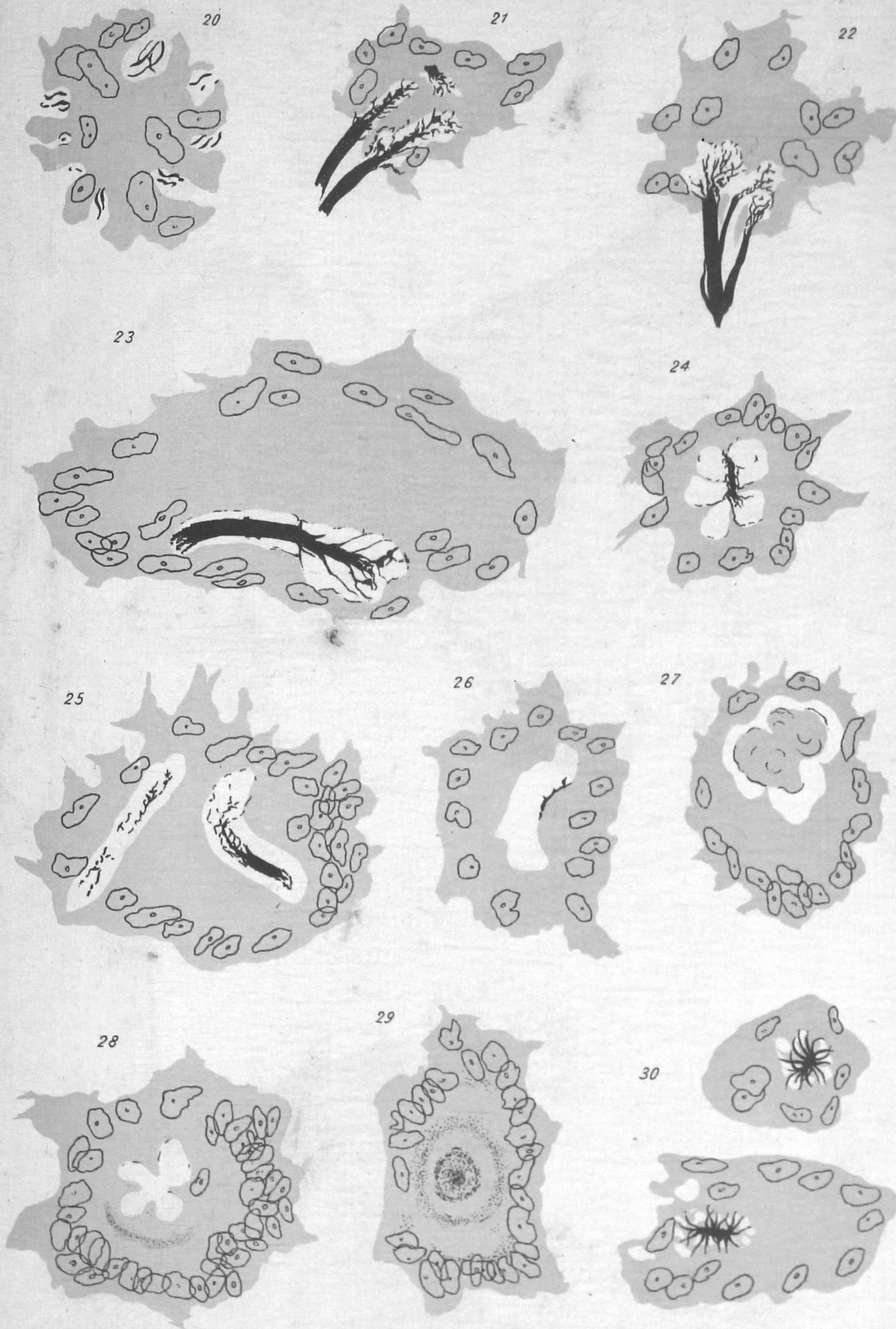
nel Lupus li trovai in 45 casi su 67; nella tubercolosi verrucosa in 8 su 21; nello scrofuloderma in 7 su 14; in un caso di eritema indurito di Bazin su 5, inoltre nelle ghiandole linfatiche di 2 luposi;

il loro reperto è costante nel Lupus quando il processo ha spiccata tendenza ad estendersi; in tali casi, nella zona di passaggio tra la parte malata e la parte ancora sana sono più frequenti, specie la varietà di minor volume e quelle meno evolute; nel centro del focolaio dispaiono o sono di molto alterati, mentre nella zona intermedia si riscontrano le forme più grandi e più complesse;

accanto ai corpi endocellulari, se ne trovano anche estracellulari; essi sono da interpretarsi come liberati dalle cellule per totale o parziale fusione di queste;



C. LOMBARDO - I corpi inclusi nelle cellule giganti



C. LOMBARDO - I corpi inclusi nelle cellule giganti

TIPO-LIT. A. DAL RE & C. MODENA

i corpi inclusi sono costituiti di una sostanza fondamentale organica nella quale è avvenuta una successiva ed intermittente infiltrazione di sali di ferro e di calce, che si trovano quasi sempre associati; si possono però trovare dei corpi che danno solo la reazione del ferro;

la sostanza fondamentale organica è nel maggior numero dei casi costituita da elastina, più o meno alterata, conservante in parte la sua reazione colorante caratteristica; eccezionalmente si possono trovare dei corpi inclusi la cui sostanza fondamentale è data da fibre connettivali o da resti di pelo; tali sostanze vengono incluse durante il periodo di formazione delle cellule giganti, sia che queste si sviluppino per azione diretta del bacillo tubercolare, sia che lo stimolo parta dagli elementi del tessuto già alterati che agiscono come corpi stranieri;

le sostanze organiche incluse subiscono quindi, per l'attività digerente delle cellule giganti, successive trasformazioni chimiche e morfologiche, che unite alla infiltrazione dei sali minerali, fanno loro prendere le caratteristiche dei corpi inclusi; questi poi, sia per ulteriore attività cellulare, sia per l'evoluzione di tutto il tessuto neoformato, si modificano ancora fino a completo riassorbimento;

i corpi inclusi, da me trovati nella tubercolosi cutanea, non possono, secondo le mie indagini, originarsi da ifomiceti, blastomiceti o forme actinomicotiche del bacillo tubercolare.

*
* *

Nel porre fine al mio lavoro sento il dovere di ringraziare il chiarissimo prof. Jadassohn che mise a mia disposizione il ricco materiale, e che non mi risparmiò incoraggiamenti e consigli.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

TAVOLA PRIMA.

Varie forme e fasi evolutive dei corpi inclusi nelle cellule giganti.
Colorazione per le fibre elastiche (Unna-Taenzer) è reazione di Perls.
Obiettivo: imm. 1/15", oculare 4 Comp. Koristka.

TAVOLA SECONDA.

Fasi successive delle alterazioni subìte dalle fibre elastiche, dal loro avvolgimento alla scomparsa completa dei corpi inclusi.
Decalcificazione e colorazione per le fibre elastiche.
Obiettivo 1/15", oculare 8 Comp.

BIBLIOGRAFIA.

Per la bibliografia anteriore al 1900 vedere i lavori (3), (7), (8), (12).

(1) Bowen, Peculier inclusions in Lupus-like Tissue. *The journal of cutaneous Diseases including Syphilis*, 1904.

(2) Delbanco, Zur Pathologie des elastichen Gewebes. *Biologische Ablheilung des ärzteichen Vereins*. Hamburg, 1901.

(3) — Idem. *Monat. f. Prakt. Derm.*, 1902.

(4) Franchetti, Sulle eellule giganti di corpi estranei. *Lo Sperimentale,* 1903.

(5) Gilchrist, The presence of peculiar calcified bodies in Lupus-like tissue. *The journal of cutaneous Diseases*, 1903, Baltimora.

(6) Gilchrist und Stockes, Idem. Riportato in *Annales di Dermat. et de Syph.*, 1904.

(7) Grandis et Mainini, Sur une réaction colorée qui permet de relever les sels de calcium déposés dans les tissus organiques. *Archives italiennes de Biologie*. Torino, 1900.

(8) Jores, Die regressiven Veränderungen des elastichen Gewebes. *Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie*, 1902.

(9) Pelagatti, Ueber das Verhalten der im Lupusgewebe eingeschlossenen Gebilde. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1901.

(10) — Enige Worte als Entgegoung an Herrn Dr. Delbanco, ecc. *Monat. f. prakt. Dermat.*, 1902.

(11) Ribbert, Trattato di Patologia generale.

(12) Rona P., Ueber das Verhalten der elastischen Fasern in Riesenzellen. *Ziegler's Beiträge,* 1900.
